

Farmacología general. Una guía de estudio >

Capítulo 12: Farmacometría

Ernesto Germán Cardona Muñoz; Alejandra G. Miranda Díaz; Sylvia Elena Totsuka Sutto; Fernando Grover Páez; Manuel González Ortiz

Introducción

La farmacometría es la rama de la farmacología que establece cuánto y cada cuándo es necesario administrar un fármaco para obtener el efecto deseado, además de que permite evaluar y comparar la seguridad y efectividad de los fármacos.

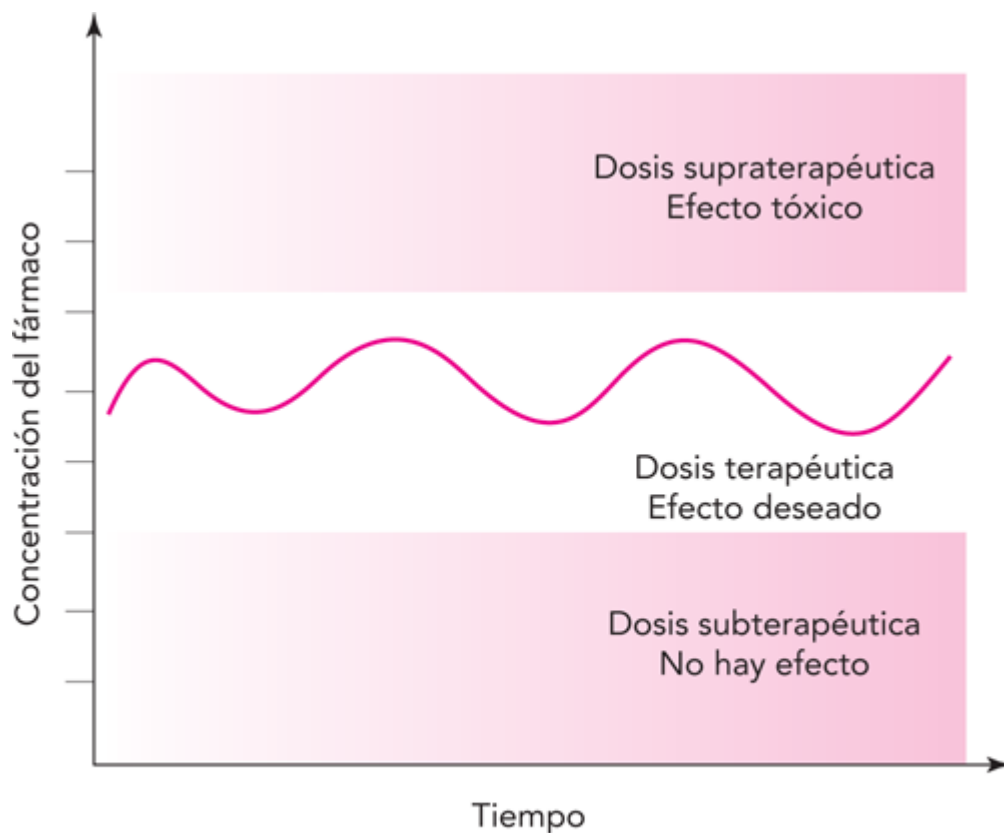
La cuantificación del efecto farmacológico es diferente en las etapas experimentales o básicas del desarrollo de un medicamento al procedimiento utilizado en las fases clínicas.

En las fases experimentales se cuantifica el efecto farmacológico realizando las llamadas curvas “dosis-respuesta o dosis-efecto”, mientras que en la fase clínica se utilizan ensayos clínicos que comparan al fármaco en estudio con otra sustancia o procedimiento vigente para el tratamiento de un problema de salud específico, deben ser realizados de manera preferente con asignación aleatoria de los pacientes y con la técnica de doble ciego.

A fin de obtener un efecto farmacológico útil se requiere mantener la concentración del fármaco en un nivel tal que garantice, por una parte, la respuesta de la unidad biológica y, por la otra, que no produzca efectos tóxicos, como se muestra en la [figura 12-1](#).

Figura 12-1.

Variaciones en la respuesta biológica observada, como función de la cantidad de fármaco administrado.



Fuente: Abel Hernández Chávez: *Farmacología general. Una guía de estudio*,
www.accessmedicina.com
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Es importante considerar que con una dosis determinada de un fármaco es posible obtener concentraciones subterapéuticas (que no producen efecto), concentraciones terapéuticas (que producen el efecto deseado) o dosis supratrapéuticas (que pueden producir efectos tóxicos).

La farmacometría y la farmacocinética son los pilares básicos de la posología, ya que para establecer cuánto medicamento y cada cuándo debe recibir un paciente en particular, se requiere de forma obligada considerar la actividad del fármaco y los procesos que regulan su absorción, distribución, metabolismo y eliminación. Sólo así es posible fijar el intervalo de administración de la dosis requerida, para lo cual es imprescindible considerar el factor de variación individual en la respuesta, condicionada por características fenotípicas o funcionales específicas de cada individuo.

Decálogo para la prescripción de fármacos

1. Ningún fármaco crea funciones, sólo modifica las existentes.
2. El efecto resulta de la interacción de las moléculas del fármaco con las moléculas de la unidad biológica.
3. La ley de acción de masas rige las interacciones entre fármacos y receptores.
4. Los fármacos pueden actuar vía receptores específicos, o bien, produciendo caos membranal, es decir, acciones inespecíficas.

5. Cuando un fármaco actúa en un receptor específico, debe existir atracción selectiva entre las moléculas del fármaco y del receptor (afinidad).
6. Existen fármacos que tienen la capacidad de producir un efecto al interactuar con su receptor específico (agonistas).
7. Existen fármacos que actúan sobre su receptor específico sin producir efecto (antagonistas).
8. El efecto es el cambio funcional producido por la acción del fármaco y depende de la concentración del fármaco en el sitio de acción, es decir, del número de receptores que ocupe el fármaco.
9. El efecto farmacológico tiene un curso temporal que está determinado por la cinética del fármaco, (su absorción, distribución, biotransformación, almacenamiento y eliminación) y las características funcionales de la unidad biológica.
10. Cada individuo es único y siempre debe prescribirse un fármaco a un paciente en particular y no a una enfermedad.

Curva dosis-efecto

Las respuestas biológicas pueden ser: 1) cuantitativas o graduales (fenómenos continuos, van de mínimo a máximo). 2) cualitativas o cuantales (se rigen por la “ley del todo o nada”, son o no son).

La apariencia de una curva gradual es idéntica a una cuantal, para clasificarlas se debe conocer el fenómeno evaluado y la forma como se realizó dicha curva dosis-efecto.

Curvas graduales y cuantales

a. Curvas dosis-efecto graduales.

- Se realizan en un solo individuo o preparación biológica, incrementando de forma progresiva la dosis, hasta que se obtiene la respuesta máxima.
- Se realiza al administrar dosis crecientes del fármaco en forma acumulativa en un solo individuo.
- El efecto es proporcional a la dosis administrada o acumulada.
- Se utilizan para estudiar variables cuyos valores varían de un mínimo a un máximo (p. ej., presión arterial, frecuencia cardiaca, temperatura, glucemia, etcétera).

b. Curvas dosis-respuesta cuantales.

- Se utilizan para graficar variables cualitativas, o sea que se rigen por la ley del todo o nada (p. ej., anestesia, muerte, fatiga, fiebre, etcétera).

- Se realiza en un conjunto de individuos o poblaciones semejantes a las cuales se administra una dosis a cada grupo de estudio.
- El fenómeno se analiza como presente o ausente, expresando por lo general la respuesta como el porcentaje de la población que respondió a la dosis estudiada del fármaco.

Ejemplo de curva dosis-respuesta gradual

A continuación se cita como ejemplo el efecto de la adrenalina sobre la frecuencia cardiaca en corazón aislado de cobayo ([cuadro 12-1](#)):

Se cuantifica la frecuencia cardiaca basal en latidos/minuto.

Se administra una solución de adrenalina a dosis crecientes de 1×10^{-11} a 1×10^{-5} M. Se registra la frecuencia cardiaca obtenida durante varios minutos con cada dosis administrada.

Se elabora una tabla de resultados.

Es factible expresar los resultados obtenidos de diferentes formas, utilizando los valores reales de la frecuencia cardiaca, el incremento de la frecuencia cardiaca con respecto a la basal, o al comparar el efecto obtenido con cada dosis con la respuesta máxima. Dicho efecto se expresa como un porcentaje del efecto máximo, lo cual permite expresar los resultados de 0 a 100 por ciento.

Cuadro 12-1.

Tabla de datos con resultados de los efectos de la adrenalina sobre la frecuencia cardiaca del cobayo.

Dosis (M)	Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	Cambio en frecuencia cardiac (latidos/minuto)	Porcentaje del cambio máximo de la frecuencia cardiaca
Basal	70		
1×10^{-11}	75	5	5
1×10^{-10}	84	14	15
1×10^{-9}	110	40	44
1×10^{-8}	136	66	73
1×10^{-7}	151	81	90
1×10^{-6}	160	90	100
1×10^{-5}	160	90	100

Se utiliza un papel milimétrico para graficar los resultados, se obtiene una curva exponencial, que no es fácil de analizar; pero si se grafica el logaritmo de la dosis contra la respuesta obtenida, o si se utiliza un papel semilogarítmico (tiene el eje de las abscisas con rayado logarítmico y el eje de las ordenadas con rayado milimétrico), permite obtener una gráfica sigmoidea, igual que si se hubiera graficado el logaritmo de la dosis *versus* el efecto. Las curvas sigmoideas proporcionan un tramo recto en los valores entre 20 y 80% del efecto, facilitando su análisis, mientras que los extremos de la curva continúan siendo curvos, lo que significa que la respuesta farmacológica, al igual que en la mayoría de las respuestas biológicas, son más reproducibles y homogéneas en el centro y que el error predictivo se encuentra en los extremos poblacionales.

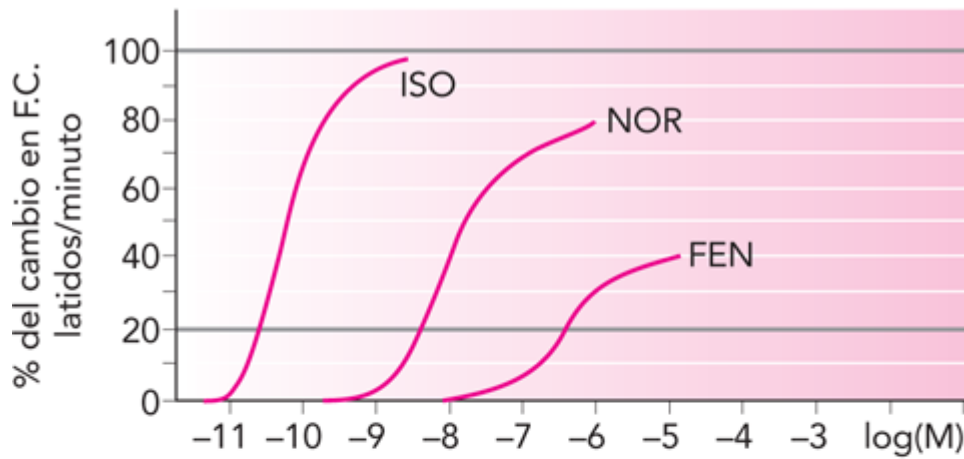
Cuando se compara el efecto de varios fármacos sobre una misma variable, es útil graficar los resultados en forma porcentual del efecto máximo producido por el fármaco más potente, ya que esta forma de mostrar resultados permite comparar con facilidad la potencia de cada uno de los fármacos, mientras que si se grafica el efecto de cada uno de los fármacos sobre el 100% de su propio efecto máximo, quizá se obtenga la falsa impresión de que todos los fármacos son igual de potentes y que sólo requieren de mayor dosis para producir la misma magnitud de efecto. Sin embargo, este último tipo de gráficas es muy útil para determinar la afinidad de los fármacos por su receptor, ya que permite obtener con facilidad el valor de la dosis efectiva 50 (DE_{50}), es decir, la dosis con la cual se obtiene la mitad de la respuesta máxima y cuyo valor numérico es igual al valor numérico de la constante de afinidad del fármaco por su receptor.

En las gráficas de la [figura 12-2](#) se comparan las dos formas de presentar los mismos resultados, con cada uno de los tres agonistas adrenérgicos utilizados ([cuadro 12-2](#)).

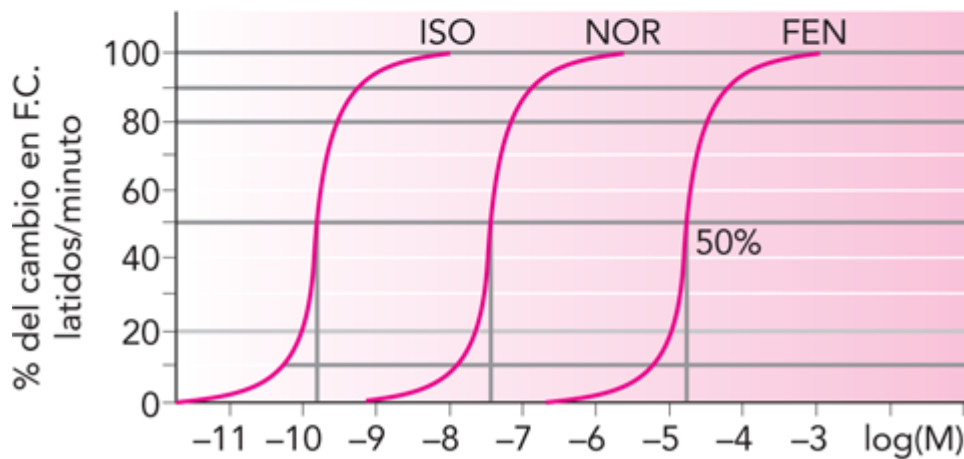
Figura 12-2.

Efecto de tres agonistas adrenérgicos sobre la frecuencia cardiaca, expresados en (A) tanto por ciento del efecto mayor y (B) en tanto por ciento del efecto máximo de cada fármaco, respectivamente.

Gráfica en % del efecto del más potente



Gráfica en % de su propio efecto máximo



Fuente: Abel Hernández Chávez: *Farmacología general. Una guía de estudio*,
www.accessmedicina.com
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Cuadro 12-2.

Efecto de tres agonistas adrenérgicos sobre la frecuencia cardiaca del cobayo, expresados en porcentaje del cambio respecto al agonista más potente.

	Isoproterenol	Noradrenalina	Fenilefrina
Dosis (M)	% del cambio máximo de frecuencia cardiaca	% del cambio máximo de frecuencia cardiaca	% del cambio máximo de la frecuencia cardiaca
1×10^{-11}	5	0	0
1×10^{-10}	25	5	0
1×10^{-9}	78	9	0
1×10^{-8}	96	46	4
1×10^{-7}	100	57	6
1×10^{-6}		70	27
1×10^{-5}			39
1×10^{-4}			40
1×10^{-3}			40

Las curvas dosis-efecto permiten ver con facilidad la magnitud del efecto y la potencia relativa de un fármaco con respecto a otros que afectan el mismo fenómeno estudiado, con lo que se establecen los siguientes

valores:

Potencia. Capacidad de un fármaco de producir el mayor efecto con la dosis más baja. Es la curva dosis-efecto que se ubica más a la izquierda.

Eficacia. Se obtiene al graficar el efecto adquirido con los diversos agonistas con respecto al efecto del más potente de los fármacos utilizados.

También es posible graficar curvas dosis-efecto de toxicidad y de mortalidad para establecer la seguridad con la que un fármaco puede administrarse sin producir efectos tóxicos o muerte. como se muestra en el [cuadro 12-3](#) y la [figura 12-3](#).

Cuadro 12-3.

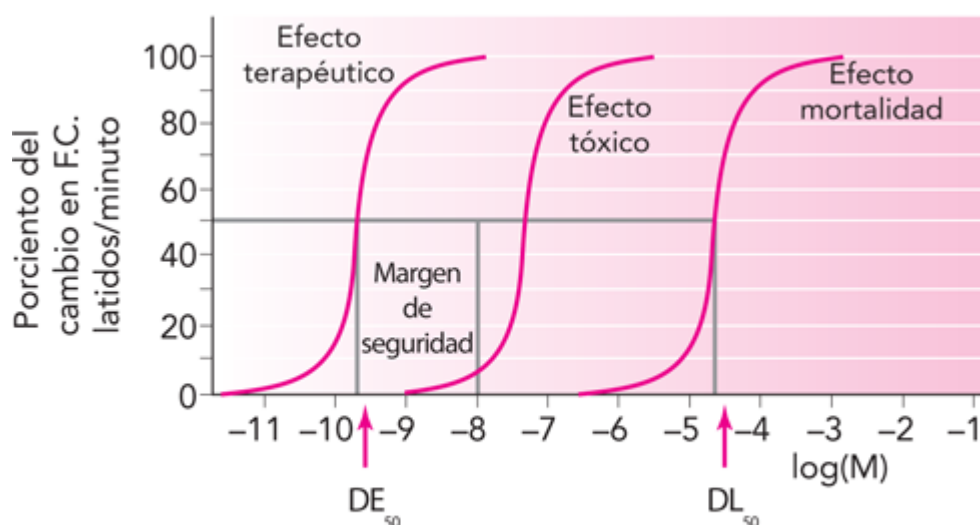
Datos porcentuales de los efectos terapéuticos, tóxico y letal de diversas dosis de un fármaco.

Dosis (M)	% efecto terapéutico	% efecto tóxico	% mortalidad
1 x 10 ⁻¹¹	5	0	0
1 x 10 ⁻¹⁰	25	0	0
1 x 10 ⁻⁹	78	5	13
1 x 10 ⁻⁸	96	25	32
1 x 10 ⁻⁷	100	78	58
1 x 10 ⁻⁶		96	89
1 x 10 ⁻⁵		100	97
1 x 10 ⁻⁴			100
1 x 10 ⁻³			100

Figura 12-3.

Gráfica de los efectos terapéuticos, tóxicos y letales de diversas dosis de un fármaco.

Gráfica en porcentaje de su propio efecto máximo



Fuente: Abel Hernández Chávez: *Farmacología general. Una guía de estudio*,
www.accessmedicina.com

Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

De las gráficas elaboradas para efecto terapéutico, tóxico y muerte, es posible obtener los siguientes valores:

Dosis efectiva 50 (DE_{50}). Dosis requerida para producir 50% del efecto máximo en la curva gradual o dosis necesaria para obtener la respuesta deseada en la mitad de la población probada en una curva cuantal.

Dosis letal 50 (DL_{50}). Dosis requerida para matar a la mitad de la población a la cual se administró dicha dosis. Es importante enfatizar que la mortalidad, siempre se grafica en una curva cuantal, ya que la muerte es un fenómeno que se rige por la ley del todo o nada.

Índice terapéutico (IT). Cociente que resulta de dividir la DL_{50}/DE_{50} . Es un valor adimensional (que no tiene unidades) que representa el número de veces que debe incrementarse la DE_{50} para matar a la mitad de la población estudiada y es considerado como el índice inicial de seguridad.

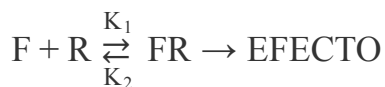
Margen de seguridad (MS). Diferencia obtenida al restar la DE_{50} de la dosis con la que inician los efectos tóxicos. Se expresa en las mismas unidades utilizadas para la dosis del fármaco (es un valor más fino de seguridad).

Es obvio que entre mayor sea el valor del índice terapéutico y/o del margen de seguridad, dicho fármaco ofrece mayor seguridad y menos riesgo de toxicidad y/o muerte.

Todos los conceptos vertidos en el presente capítulo son aplicables a aquellos fármacos cuya acción farmacológica es estructuralmente específica, es decir, que actúan mediante un receptor específico.

La Ley de acción de masas que rige las interacciones fármaco-receptor se interpreta de la siguiente manera: al interactuar un fármaco (F) con su receptor (R), se produce un complejo (FR) de cuya cantidad depende el efecto observado; existe una constante de asociación y otra de disociación (K_1 y K_2), de forma tal que cuando

la cantidad de F y R libres es alta, se favorece la formación del complejo FR, en tanto que, cuando el número de complejos FR es alto se favorece su disociación.



Cuando la reacción se encuentra en equilibrio, el valor de las constantes de asociación y disociación son iguales, con lo que constituyen la KA

$$1 = \frac{K_2}{K_1} = KA \quad KA = \frac{(F) \times (R)}{(FR)}$$

El concepto de DE₅₀ se utiliza con mayor frecuencia, ya que es la condición en la cual la mitad de los receptores totales se encuentran libres y la otra mitad formando el complejo (FR) y, bajo esta condición, el valor de la concentración del fármaco que produce el 50% del efecto máximo es numéricamente igual a la KA, como se muestra en la siguiente ecuación, resultante de despejar KA de la ley de la ecuación de la Ley de acción de masas.

$$\frac{KA}{(F)} = \frac{(R)}{(FR)}$$

La teoría de acción farmacológica más aceptada para este tipo de fármacos es la Teoría de la ocupación, la cual postula que el efecto farmacológico es directamente proporcional al número de receptores ocupados por el fármaco multiplicado por el valor de α , que representa la actividad intrínseca o capacidad para producir el efecto del fármaco. La actividad intrínseca se expresa como un valor de α , mismo que puede ubicarse en tres rangos de valor:

[Cuadro favorito](#) | [Descargar \(.pdf\)](#) | [Imprimir](#)

$\alpha = 1$	agonista puro
$0 < \alpha < 1$	agonista parcial (antagonista parcial)
$\alpha = 0$	antagonista puro

El valor de $\alpha = 1$ se le otorga al agonista más potente conocido, de modo que la potencia de los demás agonistas es expresada como una fracción de 1 (del más potente).

$$\text{Efecto} = \alpha (FR)$$

Para comprender esta ecuación es preciso considerar que los receptores totales (R_T), pueden estar en su forma libre (R_L) o formando un complejo fármaco-receptor (FR) donde los $R_T = R_L + FR$, de modo que si el fármaco ocupa el 30% de los receptores totales y el valor de $\alpha = 1$ representa el efecto máximo.

Interacciones farmacológicas

Las curvas dosis-efecto también permiten evaluar el tipo de interacciones farmacológicas entre dos o más fármacos sobre la misma variable biológica. Las interacciones farmacológicas se clasifican de la siguiente forma:

1. Indiferencia farmacológica
2. Sinergismos
 - De adición
 - De potenciación
3. Antagonismos
 - Competitivo: reversible o irreversible
 - No competitivo
 - Funcional
 - Fisiológico
 - Químico (no relacionado con interacción fármaco-receptor)

Indiferencia farmacológica

Se presenta cuando al administrar un fármaco B en presencia de un fármaco A, no se modifica la respuesta farmacológica obtenida con el primer fármaco solo. Al realizar una curva dosis-efecto (DE) se identifica porque no se modifica la curva DE obtenida con el fármaco A solo.

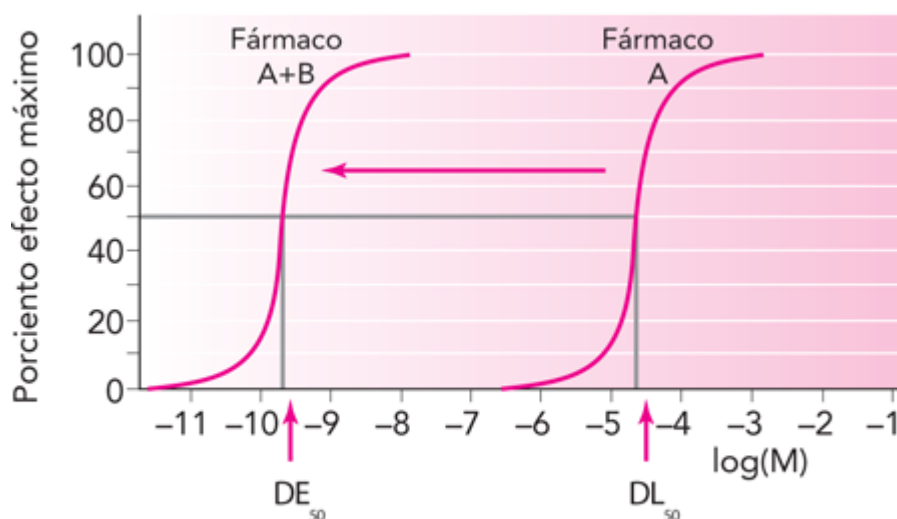
Sinergismos

Tipo de interacción farmacológica donde al administrar un fármaco B en presencia de un fármaco A, la respuesta farmacológica es mayor que la obtenida con el fármaco A solo. Se caracteriza por el desplazamiento paralelo de las curvas DE hacia la izquierda y, según la magnitud de dicho desplazamiento, se clasifica como sinergismo de adición (si se suman los efectos) o sinergismo de potenciación (si se multiplican los efectos individuales) ([figura 12-4](#)).

Figura 12-4.

Gráfica de la relación de sinergismo. Observe que el efecto producido por el fármaco A requiere una menor DE_{50} cuando también está presente el fármaco B.

Sinergismo farmacológico



Fuente: Abel Hernández Chávez: *Farmacología general. Una guía de estudio*,
 www.accessmedicina.com
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Antagonismo

Se considera antagonismo cuando la respuesta farmacológica obtenida por el fármaco A en presencia de un fármaco B es menor que la obtenida con el fármaco A solo.

Desde el punto de vista conceptual existen varios tipos de antagonismo, según su mecanismo molecular o funcional.

Antagonismo competitivo

Es cualquier tipo de antagonismo en el cual las moléculas del fármaco A y las moléculas del fármaco B compiten por un mismo receptor, dependiendo del tipo de interacción puede ser reversible o irreversible.

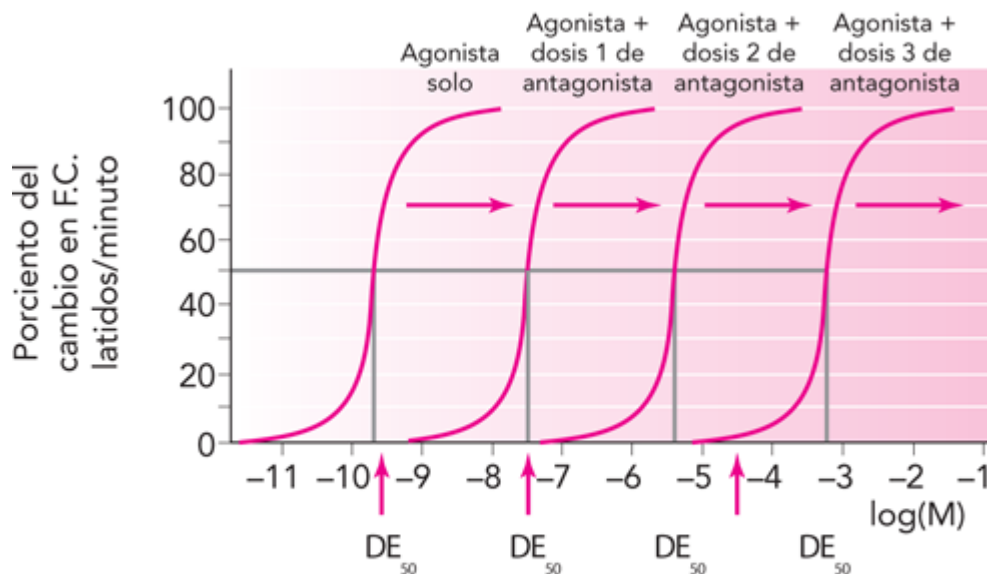
Antagonismo competitivo reversible

Cuando las moléculas del fármaco A y las moléculas del fármaco B interactúan con la misma molécula receptora de la unidad biológica, mediante enlaces o interacciones químicas débiles o fugaces, como puentes de hidrógeno, puentes de van der Waals, interacciones hidrofóbicas, entre otras (figura 12-5).

Figura 12-5.

Antagonismo competitivo reversible. Observe que la DE_{50} del agonista requiere ser incrementada en presencia de dosis del antagonista.

Antagonismo competitivo reversible



Fuente: Abel Hernández Chávez: *Farmacología general. Una guía de estudio*,
 www.accessmedicina.com
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Desde el punto de vista teórico, este tipo de antagonismo es factible de ser remontado o superado, es decir, incluso en presencia del antagonista, el agonista podrá generar el mismo efecto máximo que obtenía estando solo, siempre y cuando la dosis del agonista sea incrementada lo suficiente para hacer insignificante la cantidad de moléculas del antagonista, de modo que sea mínima la probabilidad de que interactúe con el receptor de la unidad biológica.

Al graficar las curvas DE se identifica por un desplazamiento paralelo e infinito a la derecha de las curvas DE del agonista, conforme se aumenta la dosis del antagonista. Destaca que siempre es posible obtener el mismo efecto máximo que se obtenía en ausencia del antagonista.

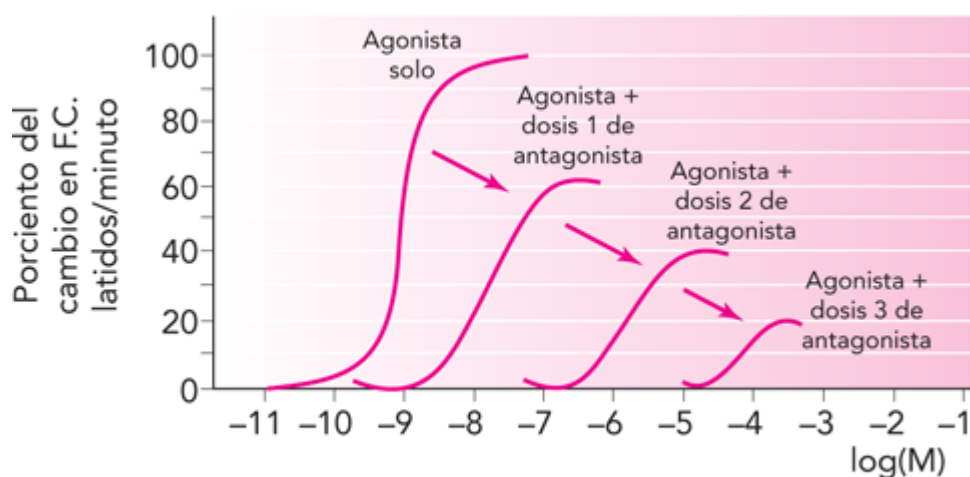
Antagonismo competitivo irreversible

La interacción molecular entre el antagonista y el receptor se produce mediante enlaces químicos fuertes, como los enlaces covalentes. Esta condición origina la “irreversibilidad del fenómeno” porque el enlace tiene una vida media muy prolongada. Como el antagonista se une en forma irreversible al receptor, no se permite la libre interacción de las moléculas del agonista con las moléculas del receptor y por más que incremente la dosis del agonista, no se puede recuperar el mismo efecto máximo, tal como ejemplifica la [figura 12-6](#).

Figura 12-6.

Gráfica del antagonismo competitivo irreversible.

Antagonismo competitivo irreversible



Fuente: Abel Hernández Chávez: *Farmacología general. Una guía de estudio*,
www.accessmedicina.com
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Antagonismo no competitivo

Se define como todo aquel tipo de antagonismo en el cual las moléculas del antagonista o fármaco B actúa en un lugar diferente al sitio receptor del agonista o fármaco A. Un ejemplo de este tipo de antagonismo puede ser el producido entre un agonista adrenérgico que actúa sobre la adenilciclase (receptor α) plaquetario, incrementando la producción de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), ingreso de Ca^{++} a la plaqueta que condiciona la agregación plaquetaria y, por otro lado, la administración de un quelante de Ca^{++} , que bloquea el efecto del cAMP y, por ende, del agonista adrenérgico sobre este catión divalente, con lo que se evita la agregación plaquetaria.

En este tipo de antagonismo las curvas DE obtenidas son iguales a las mostradas en el caso del antagonismo competitivo irreversible, ya que por más que se estimule el receptor adrenérgico y éste a su vez estimule al 100% el efecto sobre los niveles de Ca^{++} , no puede contrarrestar el efecto del agente quelante y, por ende, es incapaz de revertir el efecto del antagonista.

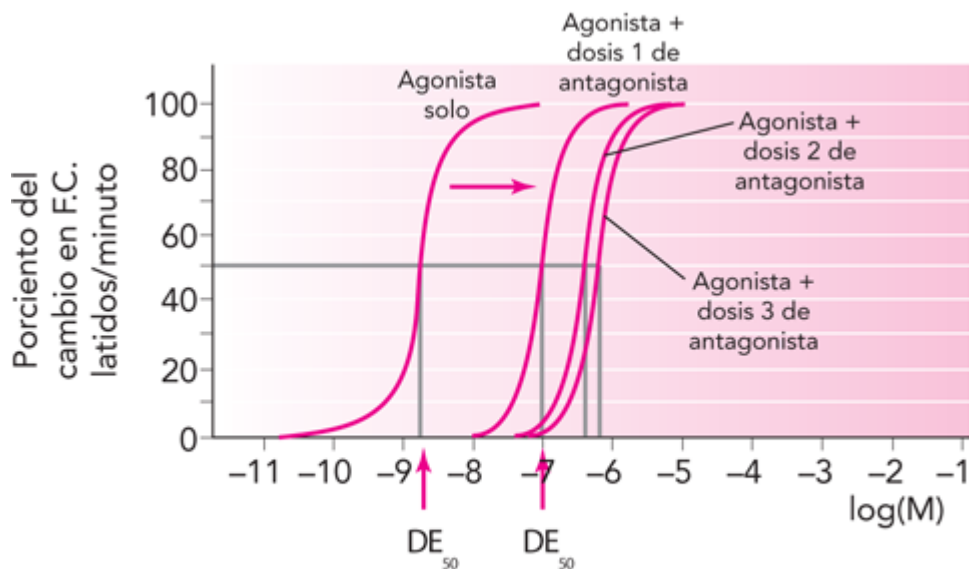
Antagonismo funcional

Se define como el producido entre dos agonistas (sustancias con actividad intrínseca) que actúan sobre sistemas receptores distintos en un mismo órgano, efectuando la misma función pero en sentido opuesto. Un ejemplo clásico de esto es el producido por la adrenalina y la acetilcolina en el corazón, ya que la adrenalina estimula al receptor β -adrenérgico, con lo que aumenta la frecuencia cardiaca, mientras que la acetilcolina estimula al receptor colinérgico muscarínico y la disminuye. El efecto farmacológico resultante de dicha interacción es la suma algebraica de sus efectos individuales (figura 12-7).

Figura 12-7.

Gráfica del antagonismo funcional.

Antagonismo funcional



Fuente: Abel Hernández Chávez: *Farmacología general. Una guía de estudio*,
www.accessmedicina.com

Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

En las curvas DE, este tipo de antagonismo se observa como un desplazamiento paralelo y progresivo de las curvas DE hacia la derecha, conforme se aumenta la dosis del antagonista, en forma muy similar a lo descrito para el antagonismo competitivo reversible; sólo que en este caso, el desplazamiento no es infinito y llega a un punto asintótico del cual no puede pasar, ya que los sistemas receptores tanto del considerado agonista como el considerado antagonista son saturables, es decir, tienen un número finito de receptores.

Antagonismo fisiológico

Este tipo de antagonismo no es aceptado por muchos autores, pero es importante considerarlo como un concepto, ya que se produce entre dos sustancias que actúan sobre tejidos distintos, de órganos diferentes, de aparatos y sistemas distintos que influyen sobre una misma función compleja, pero en sentido opuesto.

Un ejemplo de este tipo de antagonismo es el que se produce con la noradrenalina, un agonista adrenérgico que actúa sobre el músculo liso vascular del aparato circulatorio, lo que produce vasoconstricción y aumento de la presión arterial, al interactuar con un diurético que actúa sobre el tejido epitelial del aparato urinario, con lo que aumenta la excreción de sodio y agua, al tiempo que reduce la presión arterial.

El efecto resultante de esta interacción es la suma algebraica del efecto individual de los fármacos. Ese tipo de antagonismo no se puede graficar, dada la complejidad de las interacciones y de todos los factores y mecanismos compensadores que intervienen en este tipo de funciones complejas, que sólo se producen en animales íntegros.

Los receptores por lo general son proteínas o tienen contenidos proteicos importantes y, como todas las proteínas, tienen un ciclo biológico de reemplazo genéticamente determinado, mismo que puede ser modificado por la exposición de dichos receptores a los fármacos. Pueden producir lo siguiente:

Desensibilización de receptores. Fenómeno conocido también como *down regulation* y se presenta como un mecanismo de protección, cuando un receptor es estimulado por tiempo prolongado con un agonista a dosis altas. También recibe el nombre de tolerancia aguda o taquifilaxia.

Hipersensibilidad de receptores. Fenómeno también conocido como *up regulation*, el cual se produce como respuesta compensadora del organismo para intentar preservar una función que ha sido inhibida en forma prolongada, a menudo por el uso de antagonistas. En estos casos, los receptores se hacen más sensibles a la acción del agonista y la supresión del antagonista en forma súbita genera una respuesta exagerada. Un ejemplo clásico es la respuesta hipertensiva que se observa al suspender en forma brusca los bloqueadores beta-adrenérgicos en los pacientes hipertensos que los tomaban por largo tiempo y a dosis altas.

Bibliografía

Adler M.W. *et al.* Anticonvulsant action of acute [morphine](#) administration in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 198, 655–660. 1976.

Ariens E.J. *et al.* Una introducción a la farmacología molecular. Parte I las bases de la acción de los fármacos. *Afinidad*. Volumen 33. 1976.

Bowman W.C. *Farmacología bases bioquímicas y patológicas, aplicaciones clínicas*. México; Interamericana. 1984.

Levine R. *Farmacología, acciones y reacciones medicamentosas*. Barcelona: Salvat. 1982.

Flores J., Armijo J.A., Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 5a. ed. Editorial Elsevier Masson. 2008.

Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. *et al.* *Farmacología*. Editorial Elsevier. 2012.

Servín D. *Aprendiendo Farmacología con base en problemas*. 2a. ed. 1994.

Tallarida R.J. *et al.* *The dose response relation in pharmacology*. New York: Springer-Verlag. 1979.

Tallarida R.J. *et al.* Characteristics of photorelaxation in vascular smooth muscle: Evidence supporting the hypothesis of drug-receptor equilibrium disturbance. *IEEE. Trans Biomed Engineering* 6(22),493–501. 1975.

Wepierre J. *Manual de farmacología general y molecular*. Barcelona; Masson. 1988.

[McGraw Hill](#)

Copyright © McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC. Todos los derechos reservados. Su dirección IP es **190.113.70.33**

Acceso proporcionado por Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra (PUCMM)

